

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 80107005.3

22 Anmeldetag: 13.11.80

51 Int. Cl.³: **C 07 D 311/30**
 C 07 D 311/22, C 07 D 311/32
 C 07 D 311/36, C 07 D 311/58
 C 07 D 311/60, C 07 D 211/22
 C 07 D 405/12, C 07 D 407/04
 C 07 C 93/02, A 61 K 31/35

30 Priorität: 13.12.79 DE 2950135

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 15.07.81 Patentblatt 81/28

84 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter
 Haftung
 Frankfurter Strasse 250
 D-6100 Darmstadt(DE)

72 Erfinder: Hausberg, Hans-Heinrich, Dr.
 Odenwaldstrasse 30
 6105 Ober-Ramstadt(DE)

72 Erfinder: Prücher, Helmut
 Bahnhofstrasse 22
 D-6148 Heppenheim(DE)

72 Erfinder: Uhl, Jürgen, Dr.
 Odenwaldstrasse 49
 D-6104 Seeheim 1(DE)

72 Erfinder: Seyfried, Christoph, Dr.
 Am Landbach 9
 D-6104 Seeheim-Jugenheim(DE)

72 Erfinder: Minck, Klaus, Dr.
 Büchestrasse 8
 D-6105 Ober-Ramstadt.(DE)

54 Basische Äther, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

57 Basische Äther der allgemeinen Formel I



worin

Z $\text{CH}_2\text{-NR}^1\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}^1$,
 (1-R¹-3-piperidyl)-CHR¹,
 (1-R¹-2-piperidyl)-CH₂-CHR¹ oder
 1-R¹-3-R⁴-4-hexahydroazepinyl,

R¹ Cyclopropyl oder Ar,

R² H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Alkenyl mit 2 - 4
 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 - 8 C-Atomen oder
 Benzyl,

R³ H oder Ar,

R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,

Y -O-CHQ¹-CHQ²-CH₂-, -O-CHQ¹-CHQ²-CO-, -O-CQ¹ =
 CQ²-CO- oder -CH₂-CHQ¹-CHQ²-CO-,

Q¹ und Q² jeweils H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 -
 6 C-Atomen oder Ar und

Ar Phenyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkylthio mit
 jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylendioxy oder CF₃
 substituiertes Phenyl bedeuten,

worin jedoch

R¹ Cyclopropyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkylthio
 mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylendioxy oder CF₃
 substituiertes Phenyl bedeutet,

wenn gleichzeitig

Z eine (CH₃)₂N-CH₂CH₂-CHR¹-Gruppe in 7-Stellung
 und Y -O-C(C₆H₅)=CH-CO- oder -O-C(C₆H₅)=C(CH₃)-CO-
 bedeuten,

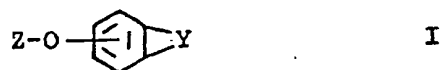
sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureaddi-
 tionssalze besitzen wertvolle pharmakologische, insbeson-
 dere antidepressive Wirkungen.

EP 0 031 885 A1

BEST AVAILABLE COPY

↑
 Basische Äther, diese enthaltende
 pharmazeutische Zubereitungen und
 Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue basische Äther der allge-
 meinen Formel I



worin

Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
 (1-R²-3-piperidyl)-CHR³-,
 (1-R²-2-piperidyl)-CH₂-CHR³- oder
 1-R²-3-R⁴-4-hexahydroazepinyl,
 R¹ Cyclopropyl oder Ar,
 R² H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Alkenyl mit
 2 - 4 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 - 8
 C-Atomen oder Benzyl,

R³ H oder Ar,

R⁴ H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,

Y $\text{-O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,
 $\text{-O-CQ}^1\text{=CQ}^2\text{-CO-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,

Q¹ und Q² jeweils H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
 Cycloalkyl mit 3 - 6 C-Atomen oder Ar und
 Ar Phenyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkyl-
 thio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylene-
 dioxy oder CF₃ substituiertes Phenyl

bedeuten,

worin jedoch

R¹ Cyclopropyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder
 Alkylthio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen,
 Methylendioxy oder CF₃ substituiertes
 Phenyl bedeutet,

wenn gleichzeitig

2

Z eine $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHR}^1$ -Gruppe in 7-Stellung und

Y $-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CH}-\text{CO}-$ oder $-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$ bedeuten,

5 sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können. Diese Aufgabe wurde durch die Bereitstellung der Verbindungen der Formel I gelöst.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. So zeigen sie insbesondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem antidepressive Wirkungen. Im einzelnen kann eine reserpinantagonistische Wirkung (feststellbar z.B. an Mäusen gegenüber Reserpin in Anlehnung an die Methode von Askew, Life Science, Bd. 10 (1963), Seiten 725 - 730), eine antikataleptische Wirkung (feststellbar z.B. an Ratten gegenüber Tetrabenazin in Anlehnung an die Methode von Giurgea et al., Medicina Experimentalis, Bd. 9, (1963), Seiten 249 - 262) und eine antiptotische Wirkung (feststellbar z.B. gegenüber Reserpin in Anlehnung an die Methodik von Domenjoz und Theobald, Arch. int. pharmacodyn., Bd. 120 (1959), Seite 450 ff., mit der Bewertung nach Rubin et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Bd. 120 (1957), Seiten 125 - 136) nachgewiesen werden. Weiterhin kann die Wirkung des 5-Hydroxytryptophans bei Mäusen (Methode: ähnlich wie Ross et al., Acta pharmacol. et toxicol., Bd. 39 (1976), Seiten 152 - 166) potenziert werden und die zentralen Auswirkungen einer Erregung und Temperatursteigerung, die D-Amphetaminsulfat (z.B. 1,5 mg/kg s.c., 1 Stunde nach der Prüfsubstanz verabfolgt, die ebenfalls s.c. appliziert wird) und Aggregation (Zusammensetzung von 5 Ratten in einem Glas) auslösen (Methodik nach Mül-

- ler-Calgan et al. in Zippel, H.P. (Ed.): Memory and Transfer of Information, Plenum Press, New York - London, 1973, Seiten 87 - 125) können, erhöht und/oder verlängert werden. Die Substanzen haben einen Einfluß auf die bio-
- 5 genen Amine des ZNS. So führen sie z.B. in vitro zur Aufnahmehemmung von Noradrenalin, 5-Hydroxytryptamin und Dopamin (Methodik: Kannengießer et al., Biochem. Pharmacol., Bd. 22 (1973), Seiten 73 - 84) in Synaptoso-
- 10 men und hemmen in vivo (Methodik: Carlsson et al., Europ. J. Pharmacol., Bd. 5 (1969), Seiten 357 - 366; 367 - 373) die durch Tyraminderivate induzierte Katecholamin- und Serotonin-Freisetzung im Gehirn. Weiterhin treten blutdrucksenkende und spasmolytische Wirkungen auf, die nach hierfür geläufigen Methoden ermittelt werden können.
- 15 Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze können daher als Arzneimittelwirkstoffe und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.
- 20 Aus Journal für praktische Chemie, Band 311, Seiten 183 bis 186 (1969) sind ähnliche Verbindungen bekannt, insbesondere das 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon und das 3-Methyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon. Es wird jedoch dort festgestellt, daß die in dieser Publikation beschriebenen Substanzen "keine pharmako-
- 25 dynamisch brauchbaren Eigenschaften" zeigten. Im Hinblick auf diese Feststellung waren die wertvollen pharmakologischen Eigenschaften der vorliegenden neuen Verbindungen daher besonders überraschend.
- 30 Gegenstand der Erfindung sind die basischen Äther der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4

In den Resten R^2 , R^4 , Q^1 und Q^2 bedeutet Alkyl vorzugsweise Methyl, ferner auch Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. Cycloalkyl (in den Resten Q^1 und Q^2) bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch 1- oder 2-Methylcyclopropyl, 1-, 2- oder 3-Methylcyclobutyl, 1-, 2- oder 3-Methylcyclopentyl, 1- oder 2-Äthylcyclopropyl usw. Alkoxy (im Rest Ar) ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy. Alkenyl (im Rest R^2) ist vorzugsweise Allyl, ferner auch Vinyl, Propenyl, Isopropenyl, 1-Buten-1- oder -2-yl, 2-Buten-1- oder -2-yl, 3-Buten-1- oder -2-yl, 2-Methyl-1-propen-1- oder 2-yl oder 2-Methyl-2-propen-1-yl. Cycloalkylalkyl (im Rest R^2) ist vorzugsweise Cyclopropylmethyl, aber auch z.B. 1- oder 2-Cyclopropyläthyl, 1-, 2- oder 3-Cyclopropylpropyl, 1-Cyclopropyl-1-methyl-äthyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Cyclopropylbutyl, 1-Cyclopropyl-1-methylpropyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-Cyclopropylpentyl, Cyclobutylmethyl, 1- oder 2- Cyclobutyläthyl, 1-, 2- oder 3-Cyclobutylpropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Cyclobutylbutyl, Cyclopentylmethyl, 1- oder 2-Cyclopentyläthyl, 1-, 2- oder 3-Cyclopentylpropyl, Cyclohexylmethyl, 1- oder 2-Cyclohexyläthyl oder Cycloheptylmethyl. Alkylthio (im Rest Ar) ist vorzugsweise Methylthio, aber auch Äthylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio, Isobutylthio, sek.-Butylthio oder tert.-Butylthio.

Der Rest Ar ist vorzugsweise Phenyl, in zweiter Linie p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl, p-Methoxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder m-Trifluormethylphenyl, weiterhin o- oder m-Fluorphenyl, o- oder m-Chlorphenyl, o- oder m-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, 2,3-Methylenedioxyphenyl, o- oder p-Trifluormethylphenyl.

5

Falls mehrere Reste Ar im gleichen Molekül vorhanden sind, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

- Im einzelnen steht R¹ vorzugsweise für Phenyl, p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl oder p-Methoxyphenyl; R² vorzugsweise für H oder Methyl, in zweiter Linie vorzugsweise für Äthyl, Allyl, Cyclopropylmethyl oder Benzyl; R³ vorzugsweise für H oder Phenyl; R⁴ vorzugsweise für H oder Methyl.
- 10 Dementsprechend bedeutet der Rest Z vorzugsweise 1-Phenyl-3-dimethylaminopropyl, in zweiter Linie vorzugsweise 1-Phenyl-3-methylaminopropyl, 1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propyl, (3-Piperidyl)-methyl, 15 α -(3-Piperidyl)-benzyl, (1-Methyl-3-piperidyl)-methyl, α -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyl, 2-(2-Piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthyl; 2-(1-Methyl-2-piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthyl, 4-Hexahydro-azepinyl, 1-Methyl-4-hexahydroazepinyl, 3-Methyl-4-hexahydroazepinyl, 1,3-Dimethyl-4-hexahydro-20 azepinyl, ferner z.B. 1-Phenyl-3-methyläthyl-amino-propyl, 1-Phenyl-3-(N-methyl-N-allylamino)-propyl, 1-Phenyl-3-(N-methyl-N-cyclopropylmethylamino)-propyl, (1-Äthyl-3-piperidyl)-methyl, α -(1-Äthyl-3-piperidyl)-benzyl, (1-Allyl-3-piperidyl)-methyl, α -(1-Allyl-3-piperidyl)-benzyl, 25 (1-Cyclopropylmethyl-3-piperidyl)-methyl, α -(1-Cyclopropylmethyl-3-piperidyl)-benzyl, (1-Benzyl-3-piperidyl)-methyl, α -(1-Benzyl-3-piperidyl)-benzyl, 2-(1-Äthyl-2-piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(1-äthyl-2-piperidyl)-äthyl, 2-(1-Allyl-2-piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(1-allyl-2-piperidyl)-äthyl, 2-(1-Cyclopropylmethyl-2-piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(1-cyclopropylmethyl-2-piperidyl)-äthyl, 2-(1-Benzyl-2-piperidyl)-äthyl, 1-Phenyl-2-(1-benzyl-2-piperidyl)-äthyl, 3-Aethyl-4-hexahydroazepinyl, 1-Methyl-

6

3-Äthyl-4-hexahydroazepinyl, 1-Äthyl-, 1-Allyl-,
 1-Cyclopropylmethyl- oder 1-Benzyl-4-hexahydroazepinyl,
 1-Cyclopropyl-3-methylamino-propyl, 1-p-Fluorphenyl-3-
 methylamino-propyl, 1-p-Chlorphenyl-3-methylamino-propyl,
 5 1-m-Trifluormethyl-phenyl-3-methylamino-propyl, 1-Cyclo-
 propyl-3-dimethylamino-propyl, 1-p-Fluorphenyl-3-dimethyl-
 amino-propyl, 1-p-Chlorphenyl-3-dimethylamino-propyl, 1-m-
 Trifluormethylphenyl-3-dimethylamino-propyl.

Die Reste Q^1 und Q^2 können gleich oder verschieden sein.
 10 Vorzugsweise steht der eine dieser Reste für H oder Alkyl
 mit 1 - 3 C-Atomen, der andere für H oder Ar, wobei Ar
 insbesondere Phenyl, p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl, p-
 Methoxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl oder m-Trifluor-
 methylphenyl bedeutet.

15 Der Rest Y bedeutet dementsprechend vorzugsweise
 $-O-CHQ^3-CHQ^4-CH_2-$ (worin die Reste Q^3 und Q^4 jeweils
 H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen, der eine dieser Reste
 jedoch vorzugsweise H bedeutet; Chromane), $-O-CHAR-CHQ^4-CH_2-$
 (Flavane), $-O-CHQ^3-CHAR-CH_2-$ (Isoflavane), $-O-CHQ^3-CHQ^4-CO-$
 20 (Chromanone), $-O-CHAR-CHQ^4-CO-$ (Flavanone), $-O-CHQ^3-CHAR-CO-$
 (Isoflavanone), $-O-CQ^3=CQ^4-CO-$ (Chromone), $-O-CAR=CQ^4-CO-$
 (Flavone), $-O-CQ^3=CAR-CO-$ (Isoflavone) oder
 $-CH_2-CHQ^3-CHQ^4-CO-$ (Tetralone). Unter diesen sind die
 Isoflavone, in zweiter Linie die Tetralone und die
 25 Flavone besonders bevorzugt.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbeson-
 dere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen
 mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend
 angegebenen, insbesondere der vorstehend angegebenen
 30 bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen
 von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln
 Ia bis Ic ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen
 und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei For-
 mel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

7

in Ia Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
 R¹ Phenyl,
 R² H, Methyl oder Benzyl,
 Y $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $-\text{O-CHAr-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$,
 $-\text{O-CH}_2\text{-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-CH}_2\text{-}$, $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-}$,
 $-\text{O-CHAr-CHQ}^4\text{-CO-}$, $-\text{O-CAr=CQ}^4\text{-CO-}$,
 $-\text{O-CH=CAr-CO-}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-}$,
 Ar Phenyl, p-Fluorphenyl, p-Chlorphenyl,
 p-Methoxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl,
 oder m-Trifluormethylphenyl und
 Q⁴ H oder Alkyl mit 1 - 3 C-Atomen bedeuten;

in Ib Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
 R¹ Phenyl,
 R² H, Methyl oder Benzyl und
 Y $-\text{O-C(C}_6\text{H}_5\text{)=CH-CO-}$, $-\text{O-CH=C(C}_6\text{H}_5\text{)-CO-}$
 oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CO-}$ bedeuten;

in Ic Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
 R¹ Phenyl,
 R² H, Methyl oder Benzyl und
 Y $-\text{O-CH=C(C}_6\text{H}_5\text{)-CO-}$ bedeuten.


Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere
 asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen. Sie können da-
 her als Racemate, falls mehrere asymmetrische Kohlen-
 stoffatome vorhanden sind, auch als Gemische mehrerer
 Racemate sowie in verschiedenen optisch-aktiven Formen
 vorliegen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur
 Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie ihrer
 physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze, da-
 durch gekennzeichnet, daß man ein Phenol der allgemeinen
 Formel II

HO-G

II

worin

G die Gruppe  Y bedeutet,

oder eines seiner Salze mit einem Amin der allgemeinen
 5 Formel III

Z-X

III

worin

X Cl, Br, J oder OH bedeutet und

Z die angegebene Bedeutung hat

10 oder mit einem seiner reaktionsfähigen Derivate um-
 setzt

und daß man gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbin-
 dung der Formel I eine sekundäre Aminogruppe durch Be-
 handeln mit einem alkylierenden, alkenylierenden, cyclo-
 15 alkylierenden oder benzylierenden Mittel in die ent-
 sprechende tertiäre Aminogruppe oder eine N-Benzylgrup-
 pe durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel in eine
 NH-Gruppe und/oder eine erhaltene Base der Formel I
 durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer physio-
 20 logisch unbedenklichen Säureadditionssalze umwandelt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt
 im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie
 in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-
 Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Ver-
 25 lag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons,
 Inc., New York) beschrieben sind, und zwar unter Reak-
 tionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen
 bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an
 sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten
 30 Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III können gewünsch-
 tenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man
 sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern so-
 fort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

9

Die Phenole der Formel II sind in der Regel bekannt. Falls sie neu sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden, z.B. durch Spaltung entsprechender Benzyl- oder Methyläther.

- 5 In den Basen der Formel III bedeutet der Rest X vorzugsweise Cl oder Br. Reaktionsfähige Derivate der Basen der Formel III sind insbesondere die reaktionsfähigen Ester der Alkohole der Formel III ($X = OH$), vorzugsweise die entsprechenden Alkylsulfonate (worin die Alkylgruppe 1 - 6
- 10 C-Atome besitzt) und die entsprechenden Arylsulfonate (worin die Arylgruppe 6 - 10 C-Atome besitzt), z.B. die entsprechenden Methan-, Benzol-, p-Toluol- oder Naphthalin-1- oder -2-sulfonate.

- 15 Die Basen der Formel III sind teilweise bekannt. Die bisher noch nicht bekannten Basen der Formel III können nach an sich bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Verbindungen hergestellt werden. So sind die Verbindungen der Formel III ($X = OH$) z.B. durch Reduktion entsprechender Ester oder Ketone vom Typ $CH_3-NR^2-CH_2CH_2-CO-R^1$, (1- R^2 -3-piperidyl)- $COOAlkyl$, (1- R^2 -3-piperidyl)- $CO-R^3$, (1- R^2 -2-piperidyl)- $CH_2-COOAlkyl$, (1- R^2 -2-piperidyl)- CH_2-CO-R^3
- 20 oder 1- R^2 -3- R^4 -hexahydroazepin-4-on erhältlich, die Verbindungen der Formel III ($X = Cl, Br$ oder J) aus den Alkoholen mit anorganischen Halogeniden wie $SOCl_2$, PBr_3 oder HJ , die Sulfonate durch Veresterung der Alkohole mit den entsprechenden Sulfonylchloriden. Die tertiären unter den Aminen der Formel III (in denen R^2 nicht H bedeutet) sind auch aus den sekundären Aminen (III, $R^2 = H$) durch Alkylierung, Alkenylierung, Cycloalkyl-
- 25 alkylierung oder Benzylisierung zugänglich. Umgekehrt können die sekundären Amine (III, $R^2 = H$) aus den entsprechenden N-Alkylderivaten (III, $R^2 = Alkyl$ mit 1 - 4 C-Atomen) durch Desalkylierung mit Chlorameisensäureäthylester erhalten werden. Weiterhin können die
- 30

Amine der Formel III durch Reduktion entsprechender Pyridine oder Azepine hergestellt werden. So kann man z.B. 2-Methylpyridin mit C_6H_5Li metallieren, anschließend mit Benzaldehyd zu 1-Phenyl-2-(2-pyridyl)-äthanol umsetzen und dieses zu 1-Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthanol reduzieren. 1-Methyl-4-hydroxy-hexahydroazepin ist zugänglich durch Ringerweiterung von 1-Methyl-4-piperidon mit CH_2N_2 zu 1-Methyl-hexahydroazepin-4-on und Reduktion mit $NaBH_4$.

- 10 Vor der Umsetzung mit III wird das Phenol II zweckmäßig zunächst in ein Salz übergeführt, insbesondere in ein Metallsalz, z.B. ein Alkalimetallsalz (Li-, Na- oder K-Salz) oder Thalliumsalz. Man kann das Phenol mit einem metallsalz-bildenden Reagenz umsetzen, z.B. einem
- 15 Alkalimetall (z.B. Na), einem Alkalimetallhydrid oder -amid (z.B. LiH , NaH , $NaNH_2$ oder KNH_2), einem Metallalkoholat (worin der Alkohol-Teil vorzugsweise 1-4 C-Atome besitzt, z.B. Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Thalliummethylat, -äthylat oder -tert.-butylat), einer
- 20 Organometallverbindung (z.B. Butyllithium, Phenyllithium oder Phenylnatrium), einem Metallhydroxid, -carbonat oder -bicarbonat (z.B. des Li, Na, K oder Ca). Die Herstellung des Phenolats wird vorteilhafterweise in Gegenwart eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelge-
- 25 mischs vorgenommen. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. Kohlenwasserstoffe (wie Hexan, Benzol, Toluol oder Xylol), halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie CH_2Cl_2 , $CHCl_3$ oder CCl_4), Aether (wie Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran (THF), Dioxan oder Diäthylengly-
- 30 koldimethyläther), Amide wie Dimethylformamid (DMF), Alkohole (wie Methanol oder Äthanol), Ketone (wie Aceton oder Butanon).

- 35 Das Phenol II oder dessen Salz wird mit dem Amin III vorzugsweise in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt, z.B. desjenigen Lösungsmittels, das für

//

die Herstellung des Salzes verwendet worden ist, das jedoch durch ein anderes Lösungsmittel ersetzt oder mit einem solchen verdünnt sein kann. Eine besondere Variante besteht darin, zweiphasig (z.B. in CH_2Cl_2 /wässriger Natronlauge) zu arbeiten, wobei auch ein Katalysator (z.B. ein Kronen-äther, ein Ammoniumsalz wie ein Trialkylbenzylammoniumhalogenid oder ein Phosphoniumsalz) zugesetzt werden kann. Die Umsetzung wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa -20 und 180° durchgeführt, vorzugsweise zwischen 20 und 160° .

Das Phenolat kann auch in situ gebildet werden. In diesem Falle läßt man das Phenol II und das Amin III miteinander in Gegenwart einer Base reagieren.

Eine Variante der Reaktion besteht in der Umsetzung eines Phenols der Formel II mit einem Hydroxyamin der Formel III ($\text{X} = \text{OH}$) in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Azodicarbonsäuredialkylesters in Anwesenheit von Triphenylphosphin in einem inerten Lösungsmittel wie THF bei etwa -10 bis $+30^\circ$.

Weiterhin kann man gewünschtenfalls ein erhaltenes sekundäres Amin der Formel I ($\text{R}^2 = \text{H}$) am Stickstoffatom alkylieren, wobei man tertiäre Amine der Formel I ($\text{R}^2 = \text{Alkyl}$ mit 1 - 4 C-Atomen) erhält. Als N-Alkylierungsmittel eignen sich z.B. die entsprechenden Alkylhalogenide, z.B. Methylchlorid, Methylbromid, Methyljodid, Äthylchlorid, Äthylbromid, Äthyljodid, n-Propylchlorid, -bromid oder -jodid usw., ferner die entsprechenden Dialkylsulfate wie Dimethylsulfat und die entsprechenden Sulfonsäurealkylester wie p-Toluolsulfonsäure-methylester. Eine Methylgruppe kann ferner beispielsweise durch Behandeln mit Ameisensäure und wässriger Formaldehydlösung eingeführt werden, zweckmäßig durch mehrstündiges Erhitzen auf Temperaturen zwischen 50 und 100° . Allgemein wird die N-Alkylierung zweck-

mäßig in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa 0 und etwa 120°, vorzugsweise zwischen 40 und 100° vorgenommen, wobei auch ein Katalysator zugegen sein kann, vorzugsweise eine Base wie Kalium-tert.-butylat.

Eine Alkylierung gelingt auch durch Behandeln einer sekundären Base I ($R^2 = H$) mit einem Aldehyd oder Keton in Gegenwart von Wasserstoff und einem Hydrierungskatalysator (z. B. Raney-Nickel) bei Temperaturen zwischen etwa 50 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 at; so erhält man mit Aceton die entsprechende Isopropylverbindung I ($R^2 =$ Isopropyl).

Eine Alkylierung ist auch mehrstufig möglich. Man kann beispielsweise eine Verbindung der Formel I ($R^2 = H$) zunächst in an sich bekannter Weise acylieren (z. B. durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin acetylieren) und das erhaltene N-Acylierungsprodukt (z. B. N-Acylierungsprodukt) anschließend zum gewünschten tertiären Amin reduzieren, beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie $LiAlH_4$ in einem inerten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder THF, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60°.

In ganz analoger Weise kann ein sekundäres Amin der Formel I ($R^2 = H$) mit alkenylierenden, cycloalkylalkylierenden oder benzylierenden Mitteln (z.B. Alkenylhalogeniden wie Allylchlorid oder -bromid, Cyclopropylmethylhalogeniden wie Cyclopropylmethylchlorid oder -bromid, Benzylhalogeniden wie Benzylchlorid oder -bromid) behandelt werden, wobei Verbindungen der Formel I ($R^2 =$ Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 - 8 C-Atomen oder Benzyl) gebildet werden.

13

Weiterhin kann in einer Verbindung der Formel I ($R^2 =$ Benzyl) die Benzylgruppe nach einer in der Literatur angegebenen Methode reduktiv entfernt werden, vorzugsweise durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder mit Hilfe eines desalkylierenden Agens, z.B. $ClCOCH_2H_5/NaOH$.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diäthyllessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Äthansulfonsäure, Äthandisulfonsäure, 2-Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

BAD ORIGINAL



Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege.

- 5 Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

- 10 Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische
15 oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topikale Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyäthylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder
20 Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für
25 die topikale Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Kon-

servierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch
5 einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bei der Bekämpfung von
10 Krankheiten, insbesondere von Depressionen verschiedener Ätiologie und Symptomatologie, sowie ihre Verwendung bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in
15 der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Psychopharmaka (z. B. Imipramin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 2 und 500 mg, insbesondere zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,05 und 10 mg/kg
20 Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom
25 Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Jede der in den folgenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I ist zur Herstellung von pharmazeu-
30 tischen Zubereitungen besonders geeignet.

16

In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Auf-
arbeitung":

5 Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert
mit einem organischen Lösungsmittel wie Benzol, Chloro-
form oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die orga-
nische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein
und reinigt durch Chromatographie und/oder Kristallisa-
tion.

10 Die R_f-Werte wurden an Kieselgel mit Toluol:Triäthyl-
amin (8:2) erhalten, sofern nicht anders angegeben.

Beispiel 1

15 Eine Lösung von 23,8 g 7-Hydroxy-isoflavon in 250 ml
0,5 n äthanolischer KOH wird eingedampft, der Rückstand
in 200 ml DMF gelöst, auf 150° erhitzt und unter Rühren
mit einer Lösung von 20 g 1-Chlor-1-phenyl-3-dimethyl-
amino-propan in 50 ml DMF versetzt. Man rührt 1,5 Stun-
den bei 150° und fällen durch Zugabe von Wasser 7-(1-
Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon. F. 128-130°
(aus Aceton). Hydrochlorid, F. 259-260°.

Beispiele 2 bis 220

Analog Beispiel 1 erhält man durch Verätherung der Na-Salze von 6- oder 7-Hydroxy-chroman, 6- oder 7-Hydroxyflavan, 6- oder 7-Hydroxyisoflavan, 6- oder 7-Hydroxychromanon, 6- oder 7-Hydroxyflavanon, 6- oder 7-Hydroxyisoflavanon, 6- oder 7-Hydroxychromon, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxyflavon, 5-, 6-, 7- oder 8-Hydroxyisoflavon, 5-, 6- oder 7-Hydroxytetralon mit 1-Chlor-1-phenyl-3-methylaminopropan, 1-Chlor-1-phenyl-3-dimethylaminopropan, 1-Chlor-1-phenyl-3-N-benzyl-N-methylaminopropan, 3-Chlormethyl-piperidin, 3-(α -Chlorbenzyl)-piperidin, 1-Methyl-3-chlormethyl-piperidin, 1-Methyl-3-(α -chlorbenzyl)-piperidin, 2-(2-Chloräthyl)-piperidin, 2-(2-Chlor-2-phenyläthyl)-piperidin, 1-Methyl-2-(2-chloräthyl)-piperidin, 1-Methyl-2-(2-chlor-2-phenyläthyl)-piperidin, 1-Benzyl-2-(2-chloräthyl)-piperidin, 4-Chlorhexahydroazepin, 1-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin, 3-Methyl-4-chlor-hexahydroazepin, 1,3-Dimethyl-4-chlorhexahydroazepin oder den entsprechenden Bromverbindungen:

- 18
2. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chroman,
Hydrochlorid, F. 164°.
3. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chroman.
4. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chroman,
5 Hydrochlorid, F. 137-139°.
5. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chroman,
Hydrochlorid, F. 182-183°.
6. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chroman,
Hydrochlorid, F. 139 - 140°.
- 10 7. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chroman.
8. 6- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy-7-chroman.
9. 7- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy-7-chroman.
10. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-chroman,
Hydrochlorid, F. 100 - 103°.
15. 11. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-chroman.
12. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chroman.
13. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chroman.
14. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavan.
15. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavan.
- 20 16. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavan.
17. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavan.
18. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-flavan.
19. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-flavan.
20. 6- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy-7-flavan.
- 25 21. 7- $\sqrt{4}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy-7-flavan.
22. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-flavan.
23. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-flavan.
24. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavan.
25. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavan.
- 30 26. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavan.
27. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavan.
28. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavan.
29. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavan,
F. 98 - 100°.
- 35 30. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
isoflavan.
31. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
isoflavan.

32. 6- \sqrt{x} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -isoflavan.
33. 7- \sqrt{x} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -isoflavan.
34. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavan.
35. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavan.
- 5 36. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavan.
37. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavan.
38. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromanon.
39. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromanon.
40. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromanon,
10 Hydrochlorid, F. 188-191 $^{\circ}$.
41. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromanon.
42. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
chromanon.
43. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
15 chromanon.
44. 6- \sqrt{K} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -chromanon.
45. 7- \sqrt{x} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -chromanon.
46. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromanon,
47. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromanon,
20 Hydrochlorid, F. 182-184 $^{\circ}$.
48. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chromanon.
49. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chromanon.
50. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavanon.
51. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavanon.
- 25 52. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavanon.
53. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavanon.
54. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
flavanon.
55. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
30 flavanon.
56. 6- \sqrt{x} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -flavanon.
57. 7- \sqrt{x} -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy $\sqrt{7}$ -flavanon.
58. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavanon.
59. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavanon.
- 35 60. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavanon.
61. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavanon.

62. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavanon.
63. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavanon.
64. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavanon.
65. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavanon.
- 5 66. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavanon.
67. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavanon.
68. 6- $\sqrt{\alpha}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy- $\sqrt{}$ -isoflavanon.
- 10 69. 7- $\sqrt{\alpha}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy- $\sqrt{}$ -isoflavanon.
70. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy- $\sqrt{}$ -isoflavanon.
71. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy- $\sqrt{}$ -isoflavanon.
72. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavanon.
73. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavanon.
- 15 74. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
75. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
76. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
77. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
Hydrochlorid, F. 199°.
- 20 78. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chromon.
79. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chromon.
80. 6- $\sqrt{\alpha}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy- $\sqrt{}$ -chromon.
81. 7- $\sqrt{\alpha}$ -(1-Methyl-3-piperidyl)-benzyloxy- $\sqrt{}$ -chromon.
82. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy- $\sqrt{}$ -chromon.
- 25 83. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy- $\sqrt{}$ -chromon.
84. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chromon.
85. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-chromon.
86. 5-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavon.
87. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavon,
Rf 0,43 (Methylenchlorid / Triäthylamin 8 : 2).
- 30 88. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-flavon.
89. 5-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon, F. 140-141°.
90. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon,
F. 142-142,5°.
- 35 91. 8-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon.

92. 5-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino)-flavon.
93. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino)-flavon. F. 93 - 94^o.
94. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino)-flavon.
95. 5-(3-Piperidyl-methoxy)-flavon.
5 96. 6-(3-Piperidyl-methoxy)-flavon.
97. 7-(3-Piperidyl-methoxy)-flavon.
98. 5-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-flavon.
99. 6-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-flavon.
100. 7-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-flavon.
10 101. 5-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-flavon.
102. 6-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-flavon.
103. 7-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-flavon.
104. 5-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-flavon.
105. 6-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-flavon.
15 106. 7-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-flavon.
107. 5- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
108. 6- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
109. 7- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
110. 5- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
20 111. 6- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
112. 7- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
113. 5- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
114. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
115. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
25 116. 5- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
117. 6- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
118. 7- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -flavon.
119. 5-(4-Hexahydroazepinyloxy)-flavon.
120. 6-(4-Hexahydroazepinyloxy)-flavon.
30 121. 7-(4-Hexahydroazepinyloxy)-flavon.
122. 5-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
123. 6-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
124. 7-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
125. 5-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
126. 6-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
127. 7-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.

128. 5-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
129. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
130. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-flavon.
131. 5-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavon.
5 132. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavon.
133. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavon,
Hydrochlorid, F. 210-211^o.
134. 5-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
135. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
10 136. 8-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
137. 5-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
isoflavon.
138. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
isoflavon.
15 139. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-
isoflavon, F. 115-118^o. Hydrochlorid, F. 210-212^o.
140. 5-(3-Piperidyl-methoxy)-isoflavon.
141. 6-(3-Piperidyl-methoxy)-isoflavon.
142. 7-(3-Piperidyl-methoxy)-isoflavon.
20 143. 5-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-isoflavon.
144. 6-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-isoflavon.
145. 7-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-isoflavon.
146. 5-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-isoflavon.
147. 6-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-isoflavon.
25 148. 7-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-isoflavon,
Hydrochlorid, F. 257-260^o.
149. 5-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-isoflavon.
150. 6-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-isoflavon.
151. 7-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-isoflavon,
30 Hydrochlorid, F. 143-145^o.
152. 5- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.
153. 6- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.
154. 7- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.
155. 5- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.
35 156. 6- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.
157. 7- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -isoflavon.

158. 5- $\overline{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -isoflavon-
159. 6- $\overline{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -isoflavon.
160. 7- $\overline{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -isoflavon,
Hydrochlorid, F. 206 - 207^o.
- 5 161. 5- $\overline{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -
isoflavon.
162. 6- $\overline{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -
isoflavon.
163. 7- $\overline{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\overline{7}$ -
isoflavon.
- 10 164. 5-(4-Hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
165. 6-(4-Hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
166. 7-(4-Hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
167. 5-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
15 168. 6-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
169. 7-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
170. 5-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
171. 6-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
172. 7-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
- 20 173. 5-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
174. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
175. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-isoflavon.
176. 5-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-1-tetralon.
177. 6-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-1-tetralon.
- 25 178. 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-1-tetralon.
179. 5-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-1-tetralon.
180. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-1-tetralon.
181. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-1-tetralon,
Hydrochlorid, F. 167-169^o.
- 30 182. 5-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-1-
tetralon.
183. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-1-
tetralon, Rf 0,4 (Äthylacetat).
- 35 184. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-1-
tetralon, Hydrochlorid, F. 178-180^c.

24

185. 5-(3-Piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
186. 6-(3-Piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
187. 7-(3-Piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
188. 5-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
5 189. 6-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
190. 7-(α -3-Piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
191. 5-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
192. 6-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
193. 7-(1-Methyl-3-piperidyl-methoxy)-1-tetralon.
10 194. 5-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
195. 6-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
196. 7-(α -1-Methyl-3-piperidyl-benzyloxy)-1-tetralon.
197. 5- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
198. 6- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
15 199. 7- $\sqrt{2}$ -(2-Piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
200. 5- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
201. 6- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
202. 7- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
203. 5- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
20 204. 6- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon.
205. 7- $\sqrt{2}$ -(1-Methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -1-tetralon,
Hydrochlorid, F. 188 - 190°.
206. 5- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -
1-tetralon.
25 207. 6- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -
1-tetralon.
208. 7- $\sqrt{1}$ -Phenyl-2-(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -
1-tetralon.
209. 5-(4-Hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
30 210. 6-(4-Hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
211. 7-(4-Hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
212. 5-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
213. 6-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
214. 7-(1-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
35 215. 5-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
216. 6-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
217. 7-(3-Methyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.

25

218. 5-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
219. 6-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.
220. 7-(1,3-Dimethyl-4-hexahydroazepinyloxy)-1-tetralon.

Beispiele 221 bis 313

- 5 Analog Beispiel 1 erhält man aus den entsprechenden Na-
Phenolaten und den entsprechenden Chlor- oder Brom-aminen:

- 10 221. 6-(1-Cyclopropyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
222. 7-(1-Cyclopropyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
223. 6-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-iso-
flavon.
224. 7-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
isoflavon, Hydrochlorid, F. 217°.
225. 6-(1-p-Chlorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isofla-
von.
15 226. 7-(1-p-Chlorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-iso-
flavon, Hydrochlorid, F. 247°.
227. 6-(1-p-Methoxyphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
isoflavon.
228. 7-(1-p-Methoxyphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
20 isoflavon, F. 111 - 113°.
229. 6-(1-p-Methylthiophenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
isoflavon.
230. 7-(1-p-Methylthiophenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
isoflavon.
25 231. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-methoxy-
flavan, Hydrochlorid, F. 166 - 168°.
232. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-methoxy-
flavan.
233. 3-Methyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
30 3',4'-methylenedioxy-flavanon, Hydrochlorid, F. 80-120°.
234. 3-Methyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-
3',4'-methylenedioxy-flavanon.

26

235. cis-3-Äthyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-methoxy-flavanon, Rf 0,55.
236. trans-3-Äthyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-methoxy-flavanon, Rf 0,57.
- 5 237. cis-3-n-Propyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavanon, Rf 0,44.
238. 3-tert.-Butyl-6-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
- 10 239. 3-tert.-Butyl-7-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
240. 3-tert.-Butyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
241. 3-tert.-Butyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
- 15 242. 3-tert.-Butyl-6-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chromon.
243. 3-tert.-Butyl-7-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-chromon.
- 20 244. 3-tert.-Butyl-6- $\sqrt{1}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{1}$ -chromon.
245. 3-tert.-Butyl-7- $\sqrt{1}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{1}$ -chromon.
246. 3-tert.-Butyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{2}$ -chromon.
- 25 247. 3-tert.-Butyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{2}$ -chromon.
248. 3-tert.-Butyl-6-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
- 30 249. 3-tert.-Butyl-7-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
250. 2-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
251. 2-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
- 35 252. 2-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
253. 2-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.

254. 2-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-chromon.
255. 2-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-chromon.
256. 2-Cyclopentyl-6- \sqrt{X} -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
257. 2-Cyclopentyl-7- $\sqrt{\alpha}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
258. 2-Cyclopentyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.
259. 2-Cyclopentyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.
260. 2-Cyclopentyl-6-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
261. 2-Cyclopentyl-7-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
262. 3-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
263. 3-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-chromon.
264. 3-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
265. 3-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-chromon.
266. 3-Cyclopentyl-6-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-chromon.
267. 3-Cyclopentyl-7-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-chromon.
268. 3-Cyclopentyl-6- \sqrt{X} -1-(methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
269. 3-Cyclopentyl-7- \sqrt{X} -1-(methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
270. 3-Cyclopentyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.
271. 3-Cyclopentyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.

- 28
272. 3-Cyclopentyl-6-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl -
oxy)-chromon.
273. 3-Cyclopentyl-7-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-
oxy)-chromon.
- 5 274. 2-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-
chromon.
275. 2-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-
chromon.
- 10 276. 2-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-prop-
oxy)-chromon.
277. 2-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-prop-
oxy)-chromon.
278. 2-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-
propoxy)-chromon.
- 15 279. 2-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-
propoxy)-chromon.
280. 2-Cyclohexyl-6- $\sqrt{4}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-
oxy-7-chromon.
- 281 2-Cyclohexyl-7- $\sqrt{3}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-
oxy-7-chromon.
- 20 282. 2-Cyclohexyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-
chromon.
283. 2-Cyclohexyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy-7-
chromon.
- 25 284. 2-Cyclohexyl-6-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-
oxy)-chromon.
285. 2-Cyclohexyl-7-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-
oxy)-chromon.
- 30 286. 3-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-
chromon.
287. 3-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-methylamino-propoxy)-
chromon.
288. 3-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-prop-
oxy)-chromon.
- 35 289. 3-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-prop-
oxy)-chromon.
290. 3-Cyclohexyl-6-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-
amino-propoxy)-chromon.

29

291. 3-Cyclohexyl-7-(1-phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-chromon.
292. 3-Cyclohexyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
- 5 293. 3-Cyclohexyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-3-piperidyl)-benzyl-oxy $\sqrt{7}$ -chromon.
294. 3-Cyclohexyl-6- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.
- 10 295. 3-Cyclohexyl-7- $\sqrt{2}$ -(1-methyl-2-piperidyl)-äthoxy $\sqrt{7}$ -chromon.
296. 3-Cyclohexyl-6-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
297. 3-Cyclohexyl-7-(1,3-dimethyl-4-hexahydroazepinyl-oxy)-chromon.
- 15 298. 3-Methyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3',4'-methylenedioxy-flavon, F. 74-76°.
299. 3-Methyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3',4'-methylenedioxy-flavon.
300. 2-Äthyl-6-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon.
- 20 301. 2-Äthyl-7-(1-phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon, Hydrochlorid, F. 226-228°.
302. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-fluor-isoflavon.
- 25 303. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-fluor-isoflavon, F. 112-113°; Hydrochlorid, F. 234-235°.
304. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-chlor-isoflavon.
305. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-chlor-isoflavon, Hydrochlorid, F. 259-260°.
- 30 306. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3'-trifluor-methyl-isoflavon.
307. 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3'-trifluor-methyl-isoflavon, Hydrochlorid, F. 174-176°.

30

308. 6-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-fluor-isoflavin.
309. 7-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-fluor-isoflavin, F. 121-123°; Hydrochlorid, F. 229-230°.
310. 6-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-chlor-isoflavin.
311. 7-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-chlor-isoflavin, Hydrochlorid, F. 213-215°.
312. 6-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3'-trifluormethyl-isoflavin.
313. 7-(1-p-Fluorphenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3'-trifluormethyl-isoflavin, Hydrochlorid, F. 174-176°.

Beispiel 314

Man löst 23,8 g 7-Hydroxyisoflavin in 500 ml absolutem Toluol, versetzt mit 7,1 ml Thallium-(I)-äthylat und rührt 1 Stunde bei 20°. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in 100 ml absolutem Acetonitril gelöst, mit 20 g 1-Chlor-1-phenyl-3-dimethylaminopropan versetzt, 3 Stunden unter Rühren gekocht und eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavin. F. 128-130°.

Beispiel 315

Man löst 2,7 g Azodicarbonsäureäthylester in 25 ml THF, gibt unter Kühlung und Rühren 4 g Triphenylphosphin hinzu, tropft anschließend eine Lösung von 2 g 1-Chlor-1-phenyl-3-dimethylamino-propan in 15 ml THF und dann eine Lösung von 2,38 g 7-Hydroxyisoflavin in 10 ml THF hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°. Nach Stehenlassen über Nacht bei 20° wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavin. F. 128-130°.

Beispiel 316

31

5 Zu einer Lösung von 23,8 g 7-Hydroxyisoflavon in 100 ml CH_2Cl_2 gibt man 200 ml 50%ige wässrige Natronlauge und 1 g Triäthylbenzylammoniumchlorid, tropft unter Rühren 20 g 1-Chlor-1-phenyl-3-dimethylamino-propan hinzu und rührt noch eine Stunde nach. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon. F. 128 - 130°.

Beispiel 317

10 Eine Lösung von 20 g 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methyl-amino-propoxy)-isoflavon in 400 ml Methanol wird an 3 g 5%igem Pd-C bei 20° und 1 at bis zum Stillstand hydriert. Man filtriert, dampft ein und erhält 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavon, Hydrochlorid,
15 F. 210-211°.

Beispiel 318

20 Zu 38,5 g 7-(1-Phenyl-3-methylamino-propoxy)-isoflavon tropft man unter Rühren und Kühlen 30 g Ameisensäure und anschließend bei 20° 7 g 25%ige Formaldehydlösung. Man erhitzt bis zum Ende der Gasentwicklung auf dem Wasserbad, kühlt ab, gießt auf Eis, arbeitet wie üblich auf und erhält 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon. F. 128-130°.

32

Beispiel 319

Man gibt 12 g Allylbromid und 26 g wasserfreies Kaliumcarbonat zu einer Lösung von 38,5 g 7-(1-Phenyl-3-methyl-amino-propoxy)-isoflavin in 1 l absolutem Toluol, kocht 20 Stunden, kühlt ab, gießt in Wasser, arbeitet wie üblich auf und erhält 7-(1-Phenyl-3-N-allyl-N-methylaminopropoxy)-isoflavin. Hydrochlorid, F. 192 - 194°.

Beispiele 320 bis 326

10 Analog Beispiel 319 erhält man mit Allylbromid, n-Butyljodid, Cyclopropylmethylchlorid oder Benzylbromid:

320. 6-(1-Phenyl-3-N-allyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

15 321. 6-(1-Phenyl-3-N-n-butyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

322. 7-(1-Phenyl-3-N-n-butyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

20 323. 6-(1-Phenyl-3-N-cyclopropylmethyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

324. 7-(1-Phenyl-3-N-cyclopropylmethyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin, Hydrochlorid, F. 225-227°.

325. 6-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

326. 7-(1-Phenyl-3-N-benzyl-N-methylamino-propoxy)-isoflavin.

Beispiele 327 bis 331 33

Analog Beispiel 1 erhält man aus den entsprechenden Na-phenolaten und den entsprechenden basischen Chloriden:

- 327. 6-(1-Cyclopropyl-3-methylamino-propoxy)-flavon,
Rf 0,45 (Chloroform / Triäthylamin 8 : 2).
- 328. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-4'-methoxy-
flavon, F. 125 - 127⁰.
- 329. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-3',4'-methylen-
dioxy-flavon, F. 159 - 160⁰.
- 330. 7-(1-Cyclopropyl-3-methylamino-propoxy)-chroman,
Rf 0,24 (Methanol).
- 331. 7-(1-Cyclopropyl-3-dimethylamino-propoxy)-chroman,
Rf 0,74 (Chloroform/Triäthylamin 8 : 2).

34

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Amine der Formel I oder ihre Säureadditionssalze enthalten:

Beispiel A: Tabletten

- 5 Ein Gemisch von 1 kg 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon-hydrochlorid, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten gepreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10 Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15 Beispiel C: Kapseln

2 kg 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon-hydrochlorid werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

20 Beispiel D: Ampullen

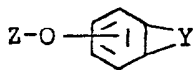
- Eine Lösung von 1 kg 7-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-isoflavon-hydrochlorid in 30 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.
- 25

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die einen oder mehrere der übrigen Wirkstoffen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze enthalten.

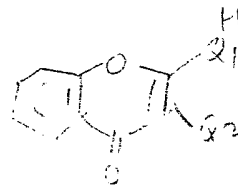
Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
D a r m s t a d t

Patentansprüche:

1. Basische Äther der allgemeinen Formel I



I



worin

Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
(1- R^2 -3-piperidyl)- $\text{CHR}^3\text{-}$,
(1- R^2 -2-piperidyl)- $\text{CH}_2\text{-CHR}^3\text{-}$ oder
1- R^2 -3- R^4 -4-hexahydroazepinyl,

R^1 Cyclopropyl oder Ar,

R^2 H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Alkenyl mit
2 - 4 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 - 8
C-Atomen oder Benzyl,

R^3 H oder Ar,

R^4 H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,

Y $-\text{O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,
 $-\text{O-CQ}^1\text{=CQ}^2\text{-CO-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,

Q^1 und Q^2 jeweils H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
Cycloalkyl mit 3 - 6 C-Atomen oder Ar und

Ar = Phenyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkyl-
thio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylen-
dioxy oder CF_3 substituiertes Phenyl

BAD ORIGINAL

to signify
bedeuten

wherein however, but
worin jedoch

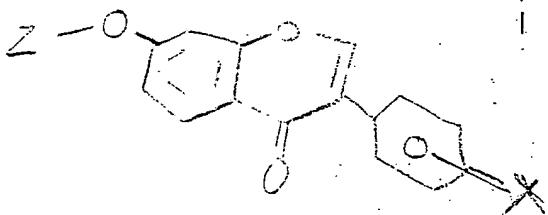
R^1 Cyclopropyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylendioxy oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet,

at the same time
wenn gleichzeitig

Z eine $(CH_3)_2N-CH_2CH_2-CHR^1$ -Gruppe in 7-Stellung
und Y $-O-C(C_6H_5)=CH-CO-$ oder $-O-C(C_6H_5)=C(CH_3)-CO-$
bedeuten,

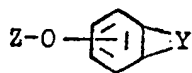
unobjektive
sowie deren physiologisch unbedenkliche Säureadditions-
salze.

2. 6-(1-Phenyl-3-dimethylamino-propoxy)-flavon.



j = y
where $x = Cl$
F
 CF_3

3. Verfahren zur Herstellung von basischen Äthern der allgemeinen Formel I



I

worin

- Z $\text{CH}_3\text{-NR}^2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CHR}^1\text{-}$,
 $(1\text{-R}^2\text{-3-piperidyl})\text{-CHR}^3\text{-}$,
 $(1\text{-R}^2\text{-2-piperidyl})\text{-CH}_2\text{-CHR}^3\text{-}$ oder
 $1\text{-R}^2\text{-3-R}^4\text{-4-hexahydroazepinyl}$,
- R^1 Cyclopropyl oder Ar,
- R^2 H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Alkenyl mit 2 - 4 C-Atomen, Cycloalkylalkyl mit 4 - 8 C-Atomen oder Benzyl,
- R^3 H oder Ar,
- R^4 H oder Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen,
- Y $\text{-O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-O-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,
 $\text{-O-CQ}^1\text{=CQ}^2\text{-CO-}$ oder $\text{-CH}_2\text{-CHQ}^1\text{-CHQ}^2\text{-CO-}$,
- Q^1 und Q^2 jeweils H, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3 - 6 C-Atomen oder Ar und
- Ar Phenyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylendioxy oder CF_3 substituiertes Phenyl

bedeuten,

worin jedoch

- R^1 Cyclopropyl oder durch F, Cl, Alkoxy oder Alkylthio mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, Methylendioxy oder CF_3 substituiertes Phenyl bedeutet,

wenn gleichzeitig

Z eine $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CHR}^1$ -Gruppe
in 7-Stellung und

Y $-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{CH}-\text{CO}-$ oder
 $-\text{O}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-$

bedeuten,

sowie von deren physiologisch unbedenklichen Säure-
additionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein
Phenol der allgemeinen Formel II

HO-G

II

worin

G

die Gruppe



bedeutet,

oder eines seiner Salze mit einem Amin der allge-
meinen Formel III

Z-X

III

worin

X Cl, Br, J oder OH bedeutet und

Z die angegebene Bedeutung hat

oder mit einem seiner reaktionsfähigen Derivate
umsetzt

und daß man gegebenenfalls in einer erhaltenen Ver-
bindung der Formel I eine sekundäre Aminogruppe
durch Behandeln mit einem alkylierenden, alkenylier-
enden, cycloalkylalkylierenden oder benzylierenden
Mittel in die entsprechende tertiäre Aminogruppe
oder eine N-Benzylgruppe durch Behandeln mit einem
Reduktionsmittel in eine NH-Gruppe und/oder eine
erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit
einer Säure in eines ihrer physiologisch unbedenk-
lichen Säureadditionssalze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform bringt.
5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

0031885

Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 80 10 7005.3

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
D,X	JOURNAL FÜR PRAKTISCHE CHEMIE, Band 311, 1969 Leipzig J. KLOSA "Synthesen neuer Aminoalkyl- äther von 7-Hydroxy-chromonen" Seiten 183 bis 186 * Verbindung 1c *	1-3	C 07 D 311/30 C 07 D 311/22 C 07 D 311/32 C 07 D 311/36 C 07 D 311/58 C 07 D 311/60 C 07 D 211/22 C 07 D 405/12 C 07 D 407/04 C 07 C 93/02 A 61 K 31/35
	DE - C - 1 054 091 (CHEMIEWERK HOM- BURG) * Anspruch *	1,3	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) A 61 K 31/35 C 07 D 211/22 C 07 D 311/00 C 07 D 405/12
	BE - A - 666 541 (SIPHAR) * Ansprüche 1, 2 *	1,3	
	GB - A - 1 154 119 (E. MERCK) * Ansprüche 1, 31 *	1,5	
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patent- familie, übereinstimmendes Dokument
X	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort Berlin		Abschlußdatum der Recherche 06-04-1981	Prüfer FROELICH

EPA form 1503.1 06.78

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)